

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 474号	学位授与年月日	平成18年11月17日
氏 名	竹 林 啓 子		
論文題目	Gaze recognition in high-functioning autistic patients: evidence from functional MRI (高機能自閉症患者における視線弁別に関する機能的 MRI 研究)		

博士(医学) 竹 林 啓 子

論文題目

Gaze recognition in high-functioning autistic patients: evidence from functional MRI

(高機能自閉症患者における視線弁別に関する機能的MRI研究)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

自閉症は、コミュニケーションの異常、またはその発達の障害により特徴づけられる疾患である。自閉症の患者では、他者の心理状態を読み取る能力(mentalizing)、すなわち「心の理論(Theory of Mind: ToM)」の障害があるとされる。これまでの脳機能的研究から、自閉症におけるToMの機能を明らかにしようとする試みが多くなされてきた。その結果、上側頭溝、内側前頭葉、扁桃体がToMの機能に重要な役割を担い、自閉症の患者では健常者に比べ、これらの部位に異常な活性が見られることが明らかとなった。一方、視線弁別はToM機能との関連が示唆されており、実際に健常者に視線弁別のタスク負荷をかけた際に、脳内の活性部位がToMの機能を調べるタスクを行なった場合の活性部位と共通していることが判明している。しかし、自閉症の患者を対象とした視線弁別に関する脳機能的研究の先行報告はない。そこで我々は、機能的MRI(fMRI)を用い、高機能、すなわち知的障害を伴わない自閉症患者に視線弁別を行なった際の脳内活性を調査した。またさらに、これらの脳活性部位をToMに関係する脳部位との関連から検討した。

〔被験者及び方法〕

被験者は、全員右利きで、精神障害の診断と統計マニュアル4(DSM-IV)の診断基準に該当した自閉症患者 5 名(平均年齢22歳、平均知能指数 112)、及び健常対照群 9 名(平均年齢23歳、平均知能指数 113)である。本研究の方法と目的を全員に説明し、文書による同意を得た。装置は浜松医科大学附属病院MRセンター内の1.5テスラMRスキャナを用いた。

脳賦活タスクには、視線弁別を用いた。課題はbox-car designを採用し、撮像開始前に30秒間の安静の後に、on/off 課題をそれぞれ30秒間ずつ 5 回繰り返した。刺激提示時間は3.5秒で、刺激間隔は0.25秒とした。すなわち、30秒間に 8 回の刺激提示とした。on conditionでは、被検者の方向(正面)を見ている視線(direct gaze)が提示され、off conditionでは正面からそれた方向に向いている視線(averted gaze)が提示され、被検者に、撮像中に提示された視線がどちらの方向に向いているか判断を求めた。撮像直後に、撮像中に提示された刺激と同じものを被検者に見せ、視線がdirect/avertedのどちらであったかについて問い、正答率を確認した。

機能的MRI撮像は、グラディエントエコー・エコープラナー法を用い、全脳をAC-PCラインに平行な面で、スライス厚 7 mm、ギャップ0.7 mm、14枚のスライスを取得した。

測定パラメータは、TR = 3000、TE = 40msとした。統計解析は、Brain Activation and Morphological Mapping software(University of Cambridge, UK)を用いて行なった($p < 0.05$)。

〔結果〕

direct gaze及びaverted gazeの両タスクの正答率は、自閉症患者と健常者とで同等であり、2 群間に有意差

は認められなかった。fMRIでは、健常群は患者群に比べ、左中心前回、両側中心左中前頭前回、右頭頂間溝、及び両側下頭頂回において有意に高い活性を認めた。一方、患者群は健常群に比べ、左上側頭回、右島、及び右内側前頭葉において有意に高い活性を認めた。

〔考察〕

自閉症患者群では健常群に比べ、視線弁別のタスク負荷に対し、内側前頭葉と上側頭回により高い活性が認められた。これらの脳部位は他者の心情を推量するために重要とされている部位、すなわち「心の理論」に関連する脳領域に一致した部位である。これまでの健常者の神経画像研究から、ToMのタスクと視線処理のタスクの両タスクにおいて共に、内側前頭葉及び上側頭回の2領域が活性化されることが示されている。今回の我々の研究結果から、高機能自閉症の患者では他者の視線を処理する際に、「心の理論」に関連する脳領域に本来必要とされる以上の脳機能亢進が生じていることが示唆された。

今回の我々の研究では、自閉症患者群と健常者群との間に、視線弁別タスクの際に扁桃体における活性の相違が認められなかった。fMRIを用いたBaron-Cohenらの視線に関する先行報告では、他者の目に表出された感情を判断するタスク負荷時に、自閉症患者群は健常群に比べ、左の扁桃体の活性が低いことが示されている。我々のタスクは他者の視線の方向を判断・認識する処理のみに限定したものであるのに対し、Baron-Cohenらは目に表出される感情の判断に関わる脳処理を主に検討している。我々の研究において扁桃体での脳機能異常が確認されなかったのは、我々の用いたタスクには情緒的要素が含まれなかったことが要因であったと考えられる。

自閉症患者では視線弁別を行なう際に、上記以外にも島や、中心前回、中前頭回、頭頂間溝領域において健常者とは異なる活性パターンが見られた。このことは、自閉症の患者における、この疾患の病態とも関連する広範な脳領域の機能的(あるいは脳形態学的)障害の存在を伺わせる所見ともいえる。

〔結論〕

高機能自閉症者において、視線弁別の際に、他者の心理状態の認知に関連する脳部位、すなわち「心の理論」に関連する脳領域での機能異常が確認された。さらに、この病態には、ToM関連脳領域以外の広汎な脳領域の障害が関連していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

自閉症は、人口に500人に一人ぐらいの発生率をもち、精神医学の中では比較的新しい分野の疾患概念である。その特徴はコミュニケーションの発達障害であり、特に他者の心理状態を読み取る能力、すなわち「心の理論」に障害があると考えられている。これまで機能的MRI(fMRI)などを用いた自閉症における「心の理論」の研究では、上側頭溝、内側前頭葉、扁桃体などの関与が示唆されている。一方、視線弁別は「心の理論」機能と密接な関連があり、健常者における視線弁別の脳機能的な研究では、「心の理論」研究の際と共通した脳部位の賦活が認められている。しかし、自閉症の患者を対象とした視線弁別に関する脳機能的な研究の先行報告はない。そこで申請者らは視線弁別の「心の理論」機能における役割を明らかにする目的にて、視線弁別タスクを行なった際に賦活される脳部位をfMRIを用い自閉症患者および健常者において比較検討した。

自閉症は知的障害を伴うものと、伴わないものに分けられ、後者は高機能自閉症と呼ばれているが、

今回の研究では精神障害の診断と統計マニュアル4(DSM-IV)の診断基準に該当する高機能自閉症患者5名を対象とした(平均年齢22歳、平均知能指数 112)。健常対照群は9名(平均年齢23歳、平均知能指数 113)であり、いずれも右利きである。文書による同意を得た後、本学附属病院の1.5テスラMRスキャナを用いて測定した。脳賦活タスクとして用いた視線弁別の課題はbox-car designを採用し、on/off課題をそれぞれ30秒間ずつ5回繰り返した(刺激提示時間3.5秒、刺激間隔は0.25秒、すなわち、30秒間に8回の刺激提示)。被検者の方向(正面)を見ている視線(direct gaze)をon condition、それた方向に向いている視線(averted gaze)をoff conditionとし、被検者には視線がどちらの方向に向いているかの判断を求めた。直後に、撮像中に提示された刺激と同じものを被検者に見せ、視線がdirect/avertedのどちらであったかについて正答率を確認した。fMRIは、グラディエントエコー・エコープラナー法を用い、スライス厚7 mm、ギャップ0.7 mm、14枚のスライスを取得した。統計解析は、Brain Activation and Morphological Mapping software (University of Cambridge, UK)を用い、 $p < 0.05$ を有意基準とした。

正答率は、自閉症患者と健常者とで同等であり、2群間に有意差は認められなかった。fMRIでは、健常群は患者群に比べ、左中心前回、両側中心左中前頭前回、右頭頂間溝、及び両側下頭頂回において有意に高い活性を認めた。一方、患者群は健常群に比べ、左上側頭回、右島、及び右内側前頭葉において有意に高い活性を認めた。

視線弁別のタスク負荷に対し、自閉症患者群において健常群に比べより高い賦活が見られた部位は、内側前頭葉と上側頭回であった。これらの脳部位は先行研究において示されている、「心の理論」に関連する脳部位と一致している。健常者の「心の理論」のタスクと視線処理のタスクの研究においては内側前頭葉及び上側頭回の2領域が共に賦活されることが示されている。今回、高機能自閉症患者において、それらの部位に視線弁別時により強い賦活が見られたことは、自閉症患者では他者の視線を処理する際に、「心の理論」に関連する脳領域に必要とされる以上の脳機能亢進が生じていることが示唆された。感情の判断には扁桃体も関与することが知られているが、今回の研究では情緒的要素を含まない視線弁別のタスクを用いたために扁桃体の賦活に差が認められなかったと考えられる。また自閉症患者における視線弁別タスクでは、上記以外に島や、中心前回、中前頭回、頭頂間溝領域において健常者とは異なる賦活パターンが見られ、自閉症患者では広範な脳の機能に障害が存在している可能性が示唆されるが、その詳細な意義については今後のさらなる研究を待たねばならない。今回の研究では「心の理論」の一側面である視線弁別に焦点をおいたが、得られた結果は「心の理論」の機構解明の一助になるものと思われた。

審査委員会では、申請者らが今まで示されていなかった高機能自閉症患者における視線弁別時の脳機能の変化を明らかにしたことを高く評価した。さらに本研究は、自閉症における「心の理論」の理解をさらに深め、今後の自閉症患者の治療や社会生活の改善に寄与する貴重な研究であると評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 患者被験者に対する倫理的配慮について
- 2) 表情認知と視線弁別の違いについて
- 3) タスクの顔の向きと賦活部位について
- 4) 賦活部位の左右差について
- 5) 低年齢の自閉症ではどのような結果が予想されるか
- 6) 自閉症が男性に多いのは何故か
- 7) 自閉症患者の反復行動について

- 8) 自閉症患者の脳の形態学的変化について
- 9) 自閉症患者における脳内神経伝達物質の変化について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文に相応しいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	難	波	宏	樹	
	副査	大	関	武	彦	副査 宮 嶋 裕 明